

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 845 384

(21) N° d'enregistrement national :
02 12369

(51) Int Cl⁷ : C 07 D 233/86, C 07 D 413/06, 413/10, 401/06, 401/
04, 405/06, A 61 K 31/4166, A 61 P 3/10, 3/04, 3/06, 9/10 //
(C 07 D 413/06, 233:86, 295:00) (C 07 D 413/10, 233:86,
295:00) (C 07 D 405/06, 233:86, 317:58) (C 07 D 401/06,
233:86, 241:04) (C 07 D 401/04, 233:86, 213:04)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 04.10.02.

(30) Priorité :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES FOURNIER S.A.
Société anonyme — FR.

(43) Date de mise à la disposition du public de la
demande : 09.04.04 Bulletin 04/15.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

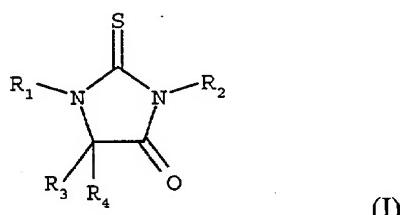
(72) Inventeur(s) : BOUBIA BENAÏSSA, SAMRETH
SOTH, OU KHAN, CHAPUT EVELYNE, RATEL PHI-
LIPPE et EDGAR ALAN.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) COMPOSÉS DERIVÉS DE LA 2-THIOHYDANTOINE ET LEUR UTILISATION EN THERAPEUTIQUE.

(57) L'invention concerne des composés de la 2-thiohydantoïne choisis parmi les composés de formule générale (I):



dans laquelle notamment l'un des radicaux R₁ ou R₂
comprend dans la structure deux noyaux aromatiques ou
représente le groupe dibenzofuranyle,

• R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome
d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en
C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe
benzyle,

• R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome
d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
et leurs sels d'addition avec un acide non toxique, no-

tamment les sels pharmaceutiquement acceptables.

Elle concerne également leur procédé de préparation,
les compositions pharmaceutiques les contenant, et leur utili-
sation en tant que substance pharmacologiquement acti-
ve, notamment dans le cas du traitement du diabète, des
maladies dues à une hyperglycémie, des hypertriglycéridé-
mies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

FR 2 845 384 - A1



La présente invention concerne de nouveaux composés dérivés de la 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one), leur procédé de fabrication et leur utilisation en tant que principes actifs pour la préparation de médicaments destinés notamment au traitement du diabète.

5 Art antérieur

La chimie des composés de type thiohydantoïne est connue depuis de nombreuses années. Certains dérivés de cet hétérocycle ont été utilisés dans le domaine de la photographie, comme décrit par exemple dans US 2 551 134 ou JP 81 111 847, ou dans le domaine des pesticides, essentiellement des herbicides ou 10 des fongicides, comme décrit par exemple dans US 3 798 233, US 4 473 393 ou dans les publications Indian J. Chem., 1982, Vol 21B, p. 162-164, J. Indian Chem. Soc., 1981, Vol 58 (10), p. 994-995, Chem. Abst. 67, 82381v et Indian J. Chem., 1979, vol. 18B, p 257-261. Plus récemment, des composés comprenant le cycle thiohydantoïne ont été préparés dans le but d'obtenir des produits actifs en 15 thérapeutique : par exemple, US 3 923 994 décrit l'utilisation de 3-aryl-2-thiohydantoïnes pour leur activité antiarthritique ; US 3 984 430 propose de nouvelles thiohydantoïnes pour traiter les ulcères ; Indian J. Chem., 1978, Vol 16B, p. 71-72 décrit des coumaryl-thiohydantoïnes actives contre la tuberculose ; US 4 312 881 revendique des acides et des esters comprenant le cycle 2-thiohydantoïne et présentant une activité de type prostaglandine ; Chem. Pharm. Bull., 1982, Vol. 30, n° 9, p. 3244-3254 décrit l'inhibition des aldose-réductases par 20 des composés de type 1-(phénylsulfonyl)-2-thiohydantoïne ; Il Farmaco, Ed. Scientifico, 1983, Vol. 38, n° 6, p. 383-390 propose des 3-dialkylaminopropyl-2-thiohydantoïnes en tant qu'agents antiarrythmiques ; WO 96/04248 décrit des dérivés 25 de type amide ou sulfonamide de la 2-thiohydantoïne antagonistes de l'angiotensine II ; WO 97/19932 revendique l'utilisation de dérivés de la 2-thiohydantoïne pour augmenter les taux de HDL ; WO 98/33776 cite une « banque » de composés obtenus par chimie combinatoire et testés pour leurs propriétés antimicrobienne ou antalgique ; WO 93/18057 et EP 584 694 décrivent des acides ou des esters 30 comprenant un cycle 2-thiohydantoïne et inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire ; EP 580 459 et WO 97/00071 proposent des N-phényl-thiohydantoïnes possédant une activité anti-androgène.

D'autres publications, telles que par exemple J. Prakt. Chem., Vol 333(2), p. 261-266 ; Indian J. Chem., 1974, vol. 12, n° 6, p. 577-579 ; Chem. Abstr 68, (1968) 87240d et Organic Magn. Resonance, vol. 19 (1), p. 27-30 citent des préparations de composés comprenant le cycle 2-thiohydantoïne sans indiquer 5 l'utilité industrielle.

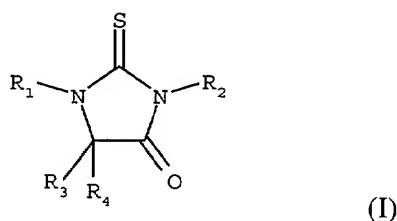
La publication J. Pharm. Sc., Vol. 70, n° 8, p. 952-956 cite des dérivés cycliques de la sulfonylthiouurée, parmi lesquels la thiourée peut être représentée par un cycle thiohydantoïne, lesdits dérivés présentant une activité antidiabétique à la dose d'environ 100 mg/kg.

10 Objet de l'invention

La présente invention concerne des composés nouveaux comprenant dans leur structure l'hétérocycle 2-thiohydantoïne (ou 2-thioxo-imidazolidin-4-one) ainsi que leur procédé de préparation et leur utilisation en thérapeutique, notamment pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète, des maladies dues à 15 une hyperglycémie, des hypertriglycéridémies, des dyslipidémies ou de l'obésité.

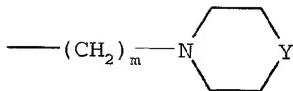
Description

Selon l'invention, on propose des composés nouveaux comportant le cycle 2-thioxo-imidazolidin-4-one (ou 2-thiohydantoïne), de formule (I):



20 dans laquelle

- R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre représentent
 - un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcèneyle en C₃-C₄,
 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
- 25 - un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe CH₂-COOCH₃,
- un groupe N,N-dialkylaminoalkyle,
- un groupe



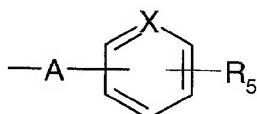
dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH3,

- un groupe dibenzofuranyle,
- un groupe $(CH_2)_p\text{-Ar}$, dans lequel

- 5 - p représente 0 ou 1, et
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe

10 10 le groupe



dans lequel

- A représente O ou S,
- X représente C ou N et,

- 15 15 - R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un

20 20 groupe benzyle,

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,

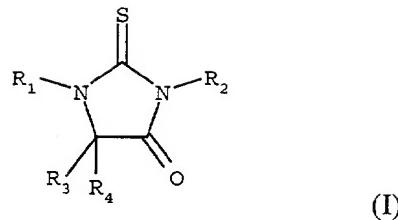
avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou

25 25 représente le groupe dibenzofuranyle ;

et les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

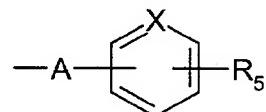
Dans la présente description, le groupe dibenzofuranyle est considéré comme comprenant 2 noyaux aromatiques.

- 30 30 Une famille de composés préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) :



dans laquelle :

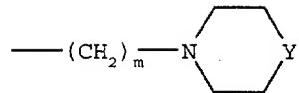
- R₁ représente
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - 5 - un groupe dibenzofuranyle,
 - un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel
- n représente 0 ou 1, et
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi :
- 10 les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, alcoxyalkyle en C₃-C₄, ou le groupe



dans lequel

- A représente O ou S,
- 15 X représente C ou N et,
- R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

- R₂ représente
 - un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
 - un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
 - un groupe CH₂-COOCH₃,
 - 20 - un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl,
 - un groupe



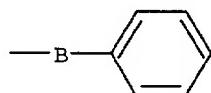
dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

5 Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou le groupe



10

dans lequel

B représente O ou S ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,
 - R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou
- 20 que R₁ représente le groupe dibenzofuranyle.

Des composés particulièrement préférés selon l'invention sont les composés de formule (I) dans laquelle l'un des radicaux R₁ ou R₂ représente le groupe phénoxyphényle ou phénylthiophényle, les radicaux R₃ et R₄ et l'autre radical R₁ ou R₂ sont tels que définis précédemment.

25 L'invention comprend également, lorsque les substituants R₃ et R₄ sont différents, les composés de configuration R, les composés de configuration S et leurs mélanges.

L'invention comprend également les sels des composés de formule (I) lorsque ceux-ci comprennent dans leur structure une fonction salifiable basique, telle que par exemple une fonction amine, un groupe pyridine ou un groupe morpholine. Ces sels peuvent être obtenus avec des acides minéraux ou organiques non toxiques et acceptables en thérapeutique, notamment les acides chlorhydrique, sulfurique, phosphorique, méthanesulfonique, citrique, maleïque, fumarique, oxalique et trifluoroacétique.

5 L'invention concerne également les composés de formule (I) pour leur utilisation en tant que substance pharmacologiquement active.

10 En particulier, l'invention concerne l'utilisation d'au moins un composé selon la formule (I) ci-dessus en tant que principe actif pour la préparation d'un médicament destiné à une utilisation en thérapeutique, notamment pour lutter contre les maladies dues à une hyperglycémie, le diabète, les hypertriglycéridémies, les dyslipidémies ou l'obésité.

15 Description détaillée

Dans la formule (I) représentant les composés selon l'invention, on entend par groupe alkyle en C₁-C₄ une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 4 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyle en C₁-C₄ comprennent les groupes méthyle, éthyle, propyle, butyle, 1-méthyléthyle, 1-méthylpropyl, 2-méthylpropyle et 1,1-diméthyléthyle. Par groupe alkyle en C₁-C₅, on entend, une chaîne hydrocarbonée ayant de 1 à 5 atomes de carbone, linéaire ou ramifiée, ou bien encore cyclique. Des exemples de groupes alkyles en C₁-C₅ comprennent les groupes précédemment cités ainsi que les groupes pentyle, isopentyle et cyclopentyle. Lorsqu'un groupe phényle est substitué, le substituant peut se trouver en position ortho, méta ou para, la position para étant préférée. Par groupe alcoxy en C₁-C₃ linéaire ou ramifié, on entend les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy et 1-méthyléthoxy.

25 Par atome d'halogène, on comprend les atomes de fluor, chlore, brome et iode, les atomes de fluor et de chlore étant préférés.

30 Par groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, on désigne notamment les groupes diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino et diisopropylamino.

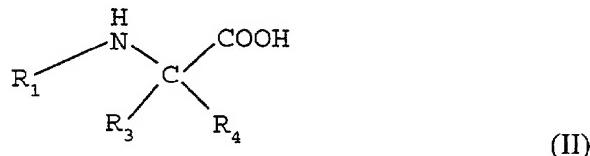
Par groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl, on désigne notamment les groupes diméthylaminoéthyle, diéthylaminoéthyle, et diméthylaminopropyle.

Par groupe alcényle en C₃-C₄, on entend une chaîne hydrocarbonée comprenant 3 ou 4 atomes de carbone comprenant dans sa structure une liaison éthylénique entre 2 carbones.

Par groupe alcoxyalkyle en C₃-C₄, on entend une chaîne hydrocarbonée ayant 3 ou 4 atomes de carbone interrompu par un atome d'oxygène, notamment les groupes méthoxyéthyle et éthoxyéthyle.

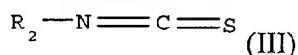
Les composés de formule (I) peuvent être préparés selon un premier procédé général A comprenant les étapes consistant à :

- 1) faire réagir un acide de formule

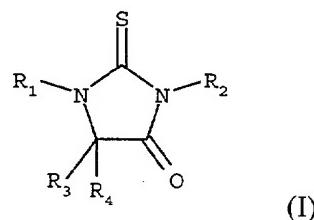


dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment pour les composés de formule (I), R₃ représente H, alkyle en C₁-C₄, phényle ou benzyle et R₄ représente H ou alkyle,

15 avec un isothiocyanate de formule



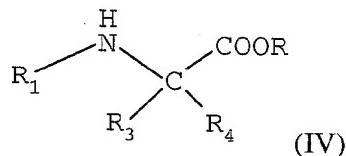
dans laquelle R₂ représente un groupe tel que défini précédemment pour les composés de formule (I), dans un solvant tel que par exemple l'éthanol, à une température comprise entre 20°C et la température d'ébullition du solvant, en 20 présence d'une base aprotique telle que par exemple la triéthylamine et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



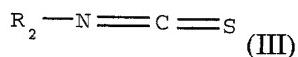
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ conservent la même signification que dans les produits de départ ;

b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

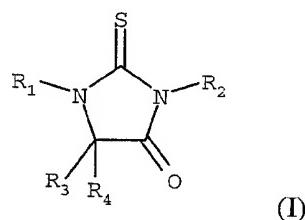
5 Selon une variante de ce procédé, on peut utiliser, à la place de l'acide de formule (II), un ester de formule (IV)



dans laquelle R_1 , R_3 et R_4 sont tels que définis dans le procédé A et R représente un groupe alkyle en C₁-C₄, préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle,
10 que l'on fait réagir avec un isothiocyanate de formule (III),



la réaction étant alors conduite dans un solvant, tel que le toluène ou le xylène, en présence d'un acide faible organique, tel que l'acide acétique, à une température comprise entre 80 °C et la température d'ébullition du solvant, pendant 0,5 à 5
15 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les composés de départ et si nécessaire, dans le cas où le composé de formule (I) comprend une fonction salifiable basique, on fait réagir ledit composé avec un acide
20 pour obtenir le sel correspondant. Ce procédé sera dénommé ci-après procédé E.

Les composés de formule (I) dans laquelle R_3 représente un atome d'halogène, notamment l'atome de fluor peuvent être obtenus à partir de composés de formule (I) dans lesquels R_3 est un atome d'hydrogène par action successive d'un agent halogénant, tel que le N-bromosuccinimide, de l'eau (qui permet d'obtenir le
25 composé de formule (I) dans laquelle R_3 représente un groupe hydroxy) puis d'un

agent halogénant, tel que le N,N-diéthylamino-trifluorure de soufre qui conduit au composé de formule (I) dans laquelle R₃ représente un atome de fluor.

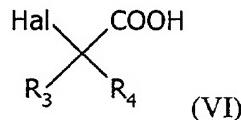
Les composés de formule (I) dans lesquels R₃ représente un groupe alcoxy en C₁-C₄ peuvent être obtenus à partir des composés de formule (I) dans lesquels R₃ est un atome d'hydrogène, par action d'un agent halogénant, tel que le N-bromo succinimide, puis action d'un alcool aliphatique en C₁-C₄.

Les composés de formule (II) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule 10 (V) :



dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, avec un acide halogéné de formule (VI)

15



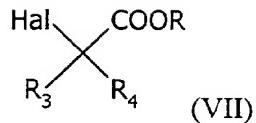
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, et R₃ et R₄ sont tels que définis

précédemment, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible comme par exemple le bicarbonate de sodium et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

20 De préférence, on utilise un acide α-bromé.
Les composés de formule (IV) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule 25 (V) :



dans laquelle R₁ est tel que défini précédemment, avec un ester halogéné de formule (VII)



dans laquelle Hal représente un atome d'halogène, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R représente un groupe alkyle, notamment méthyle ou éthyle, de préférence en l'absence de solvant, en présence d'une base faible comme par exemple le bicarbonate de sodium ou une amine tertiaire, et à une température comprise entre 60 et 150 °C, pendant 0,5 à 10 heures.

De préférence, on utilise un ester α-bromé.

Les composés de formule (III) sont généralement des produits connus ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier, par exemple par réaction d'une amine primaire aliphatique ou aromatique de formule R₂-NH₂ avec le thiophosgène en présence d'une amine tertiaire ou avec le 1,1'-thiocarbonyldiimidazole.

Les exemples suivants de préparation de composés selon la formule (I) permettront de mieux comprendre l'invention.

Dans ces exemples, on désigne par « préparation » les exemples décrivant la synthèse de composés intermédiaires et par « exemples » ceux décrivant la synthèse de composés de formule (I) selon l'invention. Les points de fusion sont mesurés au banc Kofler et les valeurs spectrales de Résonance Magnétique Nucléaire sont caractérisées par le déplacement chimique calculé par rapport au TMS, par le nombre de protons associés au signal et par la forme du signal (s pour singulet, d pour doublet, t pour triplet, q pour quadruplet, m pour multiplet). La fréquence de travail et le solvant utilisé sont indiqués pour chaque composé.

Si les composés comprennent un carbone asymétrique, l'absence d'indication particulière signifie que le composé est sous sa forme racémique, et la présence du signe de chiralité (R ou S) signifie que le composé est sous sa forme chirale.

PREPARATION I

N-(4-phénoxyphényl)alanine

On mélange intimement par broyage dans un mortier 203,7 g (1,1 mole) de 4-(phénoxy)aniline et 323 g (3,84 moles) de bicarbonate de sodium. Le mélange est
5 ensuite placé dans un réacteur de 2l, équipé d'une agitation robuste, et on ajoute 306 ml (3,3 moles) d'acide 2-bromopropanoïque. Le mélange est chauffé sous agitation à 90°C pendant 1 heure, puis refroidi et versé sur 2l d'eau froide. Le milieu d'hydrolyse est ensuite acidifié lentement jusqu'à pH 4 à l'aide d'acide chlorhydrique concentré. Le précipité formé est séparé par filtration, lavé à l'eau
10 plusieurs fois sur le filtre puis séché à l'étuve à vide.

On obtient ainsi 178,5 g du produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 63 %).

F = 160°C

PREPARATION II

15 1-(isothiocyanato)-4-(phénylthio)benzène

On prépare une solution de 10 g (50 mmole) de 4-(phénylthio)aniline dans 40 ml de diméthylformamide et on ajoute, à 0°C et sous agitation, une solution de 10,8 g (55 mmole) de 1,1'-thiocarbonyldiimidazole dans 35 ml de diméthylformamide. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 5 h à 5 °C, puis versé sur de
20 l'eau glacée. Le mélange obtenu est extrait deux fois par 180 ml de dichlorométhane et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant par du cyclohexane. On obtient le produit attendu sous forme d'une huile incolore (rendement = 96 %).

25 PREPARATION III

N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 88 %).

PREPARATION IV

N-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ le 4-(4-aminophénoxy)phénol, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 75 %).

5 F = 188 °C

PREPARATION V

N-[4-(phénylthio)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produit de départ la 4-(phénylthio)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune clair (rendement = 81 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,24 (m, 4H) ; 7,11 (t, 1H) ; 7,03 (d, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 3,98 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

PREPARATION VI

15 Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino] butanoïque, éthyl ester

On mélange 5 g (27 mmole) de 4-(phénoxy)aniline et 10,72 g (55 mmole) de 2-bromobutanoate d'éthyle et on ajoute 3,36 g (40 mmole) de bicarbonate de sodium. Le mélange est agité pendant 5 h à 140 °C puis refroidi et repris par 70 ml d'eau et 150 ml d'éther éthylique. Après décantation, la phase aqueuse est à nouveau extraite par 75 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange méthylcyclohexane/acétate d'éthyle (8/2 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune (rendement = 80 %).

20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,29 (m, 2H) ; 7,01 (t, 1H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,59 (d, 2H) ; 5,91 (d, 1H) ; 4,11 (m, 2H) ; 3,86 (q, 1H) ; 1,78 (m, 2H) ; 1,17 (t, 3H) ; 0,97 (t, 3H).

PREPARATION VII

2-méthyl-N-(4-phénoxyphényl)alanine

30 On prépare une solution de 15 g (67,7 mmole) du chlorhydrate de 4-(phénoxy)aniline dans 200 ml de diméthylformamide et on ajoute 13,7 g (82 mmole) d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque puis 9,5 ml (67,7 mmole) de triéthylamine.

Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 100 °C, puis refroidi et versé sur 250 ml d'eau glacée. Le mélange est extrait par 2 fois 250 ml d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de sodium et concentrées sous pression réduite. Le résidu est
5 purifié par chromatographie sur gel de silice. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 75 %).

F = 192 °C

PREPARATION VIII

2-méthyl-N-(2-propényl)-alanine, méthyl ester

10 On mélange 15 ml d'allylamine et 12 g de 2-bromo-2-méthylpropanoate de méthyle et on porte le mélange à 80°C pendant une nuit. L'excès d'amine est chassé sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (7/3 ; v/v). On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 11%).

15 RMN ¹H: (DMSO d₆, 300 MHz) 1,20 (s, 6H) ; 3,03 (s, 2H) ; 3,62 (s, 3H) ; 4,98 (d, 1H) ; 5,11 (d, 1H) ; 5,79 (m, 1H).

PREPARATION IX

N-(4-phénoxyphényl)-phénylalanine

On prépare un mélange de 2,17 g (7,3 mmole) de 4-phénoxy-iodobenzène,
20 1,02 g (6,2 mmole) de phénylalanine, 0,48 g de dichlorure de bis (tri-o-tolyl palladium), 125 mg d'iodure cuivreux, 240 mg de chlorure de benzyltriéthylammonium et 876 mg de carbonate de potassium dans 12 ml de diméthylformamide, 1,2 ml d'eau et 2,4 ml de triéthylamine. Ce milieu réactionnel est maintenu sous agitation à 100 °C pendant 24 h puis refroidi. On ajoute 50 ml de toluène et concentre sous pression réduite. Le résidu est repris dans 40 ml d'acétate d'éthyle et 40 ml d'eau et le mélange est acidifié jusqu'à pH 2. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé avec 10 ml d'eau et 5 ml d'acétate d'éthyle, puis séché. On obtient ainsi 640 mg du produit attendu sous forme d'un solide fin gris (rendement = 30 %).

30 F = 194 °C

PREPARATION X

N-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produits de départ la 4-(4-fluorophénoxy)aniline et le 2-bromopropanoate d'éthyle,
5 dans l'éthanol et en présence d'acétate de sodium, on obtient le produit attendu sous forme d'un liquide huileux beige, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire (rendement = 80 %).

PREPARATION XI

N-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]alanine

10 On prépare une solution de 0,8 g (3,64 mmole) de 4-(3-chlorophénoxy)aniline dans 10 ml de diméthoxyéthane et on ajoute 0,328 ml (3,64 mmole) d'acide 2-bromopropanoïque et 0,5 ml de triéthylamine. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation pendant 24 h à 50 °C puis refroidi et versé sur 50 ml d'eau. Le mélange est amené à pH basique par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium
15 et extrait par 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ensuite acidifiée par une solution d'acide chlorhydrique jusqu'à pH 4 et extraite par 2 fois 70 ml d'éther éthylique. Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. On obtient ainsi 0,75 g du produit attendu sous forme d'un solide beige, utilisé ultérieurement sans purification
20 complémentaire (rendement = 70 %).

F = 138-140 °C

PREPARATION XII

N-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]alanine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, mais en utilisant comme
25 produit de départ la 4-(2-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 70 %). Ce composé est utilisé ultérieurement sans purification complémentaire.

PREPARATION XIII

N-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]alanine, éthyl ester

30 En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ la 4-[3-(diméthylamino)phénoxy]aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile marron (rendement = 64 %).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : 7,18 (t, 1H) ; 6,89 (q, 2H) ; 6,60 (q, 2H) ; 6,41 (m, 2H) ; 6,23 (2d, 1H) ; 4,21 (q, 2H) ; 4,06 (q, 1H) ; 2,91 (s, 6H) ; 1,47 (d, 3H) ; 1,26 (t, 3H).

PREPARATION XIV

5 N-[4-phénoxyphényl)méthyl]alanine, éthyl ester

En opérant de façon analogue à la préparation VII, mais en utilisant comme produit de départ le 4-phénoxy-benzèneméthanamine et le 2-bromopropanoate d'éthyle, dans le dioxane on obtient le produit attendu sous forme d'une huile beige (rendement = 37 %).

10 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,37 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 6,97 (m, 4H) ; 4,09 (q, 2H) ; 3,63 (2d, 2H) ; 3,24 (q, 1H) ; 1,20 (m, 6H).

PREPARATION XV

N-[2-phénoxy-5-pyridinyl]alanine

15 En opérant de façon analogue à la préparation I, mais en utilisant comme produits de départ la 5-amino-2-phénoxypyridine et l'acide 2-bromopropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide mal cristallisé, utilisé ultérieurement sans purification complémentaire.

PREPARATION XVI

N-[4-(4-chlorophénoxy)phényl]alanine, éthyl ester

20 En opérant de façon analogue à la préparation X, au départ de 4-(4-chlorophénoxy)aniline, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 78%).

F = 156°C

PREPARATION XVII

25 N-[4-(phénylthio)phényl]glycine

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ de 4-(phénylthio)aniline et d'acide bromacétique, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 93%).

30 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 250 MHz) 4,13 (s, 2H) ; 6,61 (d, 2H) ; 7,09 (d, 2H) ; 7,30 (m, 5H)

PREPARATION XVIII

En opérant de façon analogue à la préparation XVII, au départ d'acide 2-bromo-2-méthylpropanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile (rendement = 99%).

- 5 RMN ^1H : (DMSO d₆, 300 MHz) 1,40 (s, 6H) ; 6,57 (d, 2H) ; 7,02 (d, 2H) ; 7,18 (m, 5H).

PREPARATION XIX

N-(4-phénoxyphényl)-2-phénylglycine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 67%).

- 10 F = 145°C

PREPARATION XX

Acide 2-[4-phénoxyphényl]amino]pentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 70%).

- 15 RMN ^1H (DMSO d₆, 300 MHz) : 0,91 (t, 3H) ; 1,43 (m, 2H) ; 1,69 (m, 2H) ; 3,81 (t, 1H) ; 6,59 (d, 2H) ; 6,83 (m, 4H) ; 6,99 (t, 1H) ; 7,29 (t, 2H).

PREPARATION XXI

Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique, éthyl ester

- a) On prépare une suspension de 6,15 g d'acide 1-aminocyclopropane carboxylique dans 100 ml d'éthanol et on ajoute doucement 6,5 ml de chlorure de thionyle. Le mélange réactionnel est chauffé à doux reflux pendant 8 heures puis concentré sous pression réduite, en ajoutant du toluène pour chasser l'éthanol. On obtient ainsi 10 g du chlorhydrate de l'ester éthylique de l'acide de départ.

- 25 b) On mélange 1,25 g du chlorhydrate de l'ester obtenu ci-dessus avec 6,25 g de diacétyl-tri(4-phénoxyphényl)bismuth dans 20 ml de dichlorométhane et on ajoute 1,1 ml de triéthylamine et 22 mg de poudre de cuivre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, puis chromatographié sur gel de silice en éluant avec un mélange dichlorométhane/cyclohexane (8/2 ; v/v). On obtient ainsi 0,47 g du produit attendu (rendement = 24%).

F = 80°C

PREPARATION XXII

Acide 1-[(4-phénoxyphényl)amino]cyclopropanecarboxylique

On mélange 0,35 g de l'ester obtenu selon la préparation XXI, 1 ml d'une solution de soude à 10%, 20 ml de diméthoxyéthane et 20 ml de méthanol et on agite
5 ce milieu réactionnel à température ambiante pendant une nuit. Ce mélange est ensuite concentré sous pression réduite et repris par 20 ml d'eau. La solution obtenue est filtrée et acidifiée par une solution N d'acide chlorhydrique. Le précipité est extrait par du dichlorométhane et la phase organique obtenue est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée. On obtient ainsi l'acide attendu sous forme de
10 cristaux blancs (rendement = 97%).

F = 163°C

PREPARATION XXIII

Acide 2-[(4-phénoxyphényl)amino]-4-méthylpentanoïque

En opérant de façon analogue à la préparation I, au départ d'acide 2-bromo-4-méthylpentanoïque, on obtient le produit attendu sous forme d'une pâte (rendement = 10%).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,9 (m, 6H) ; 1,6 (m, 2H) ; 1,8 (m, 1H) ; 3,8 (t, 1H) ; 6,6 (d, 2H) ; 6,9 (m, 4H) ; 7,0 (t, 1H) ; 7,3 (t, 1H).

PREPARATION XXIV

20 N-(2,6-diméthylphényl)-2-méthylalamine

En opérant de façon analogue à la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 53%).

F = 148°C

25 Exemple 1

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 175 g (0,68 mole) du composé obtenu selon l'étape précédente et de 104 ml de triéthylamine dans 2l d'éthanol. La solution obtenue est filtrée sur verre fritté et on ajoute 89,5 ml (0,75 mole) d'isothiocyanate de phényle. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18 heures. Le précipité blanc formé est séparé par filtration puis repris en solution dans un mélange dichlorométhane/éthanol. La solution est traitée au charbon actif,

filtrée et partiellement reconcentrée à l'évaporateur sous pression réduite. Le précipité blanc obtenu est séparé par filtration, lavé avec de l'éthanol et séché. On obtient ainsi 228,3 g du produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 89 %).

F = 141°C

5 Exemples 2 et 3

5(S)-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 2)

5(R)-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thioxo-4-imidazolidinone (exemple 3)

On prépare une solution de 50 mg du composé racémique obtenu selon l'exemple 1 dans 1 ml d'un mélange hexane/dichlorométhane. Cette solution est 10 injectée dans un dispositif de chromatographie préparative à haute pression équipé d'une colonne 250x20 mm, CHIRALPACK AD 10 µm (fournie par DAICEL). L'éluant est un mélange hexane/isopropanol 75/25, avec un débit de 10 ml/min. Le composé de configuration (S) présente un temps de rétention de l'ordre de 21 à 15 26 min et le composé de configuration (R) présente un temps de rétention d'environ 32 à 37 min. Les composés séparés, récupérés en solution après chromatographie, sont obtenus par évaporation du solvant à basse température. On obtient ainsi environ 9 mg de chacun des deux énantiomères :

Exemple 2 : (énantiomère S) : $\alpha_D^{23} = + 8^\circ$ (C = 1,24 ; CH₂Cl₂)

Exemple 3 : (énantiomère R) : $\alpha_D^{23} = - 6^\circ$ (C = 1,02 ; CH₂Cl₂).

20 La preuve de la configuration des deux énantiomères a été établie par synthèse non équivoque, au départ de la (R)alanine et de la (S)alanine.

Exemple 4

5-méthyl-1,3-bis(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate 25 de 4-phénoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc cassé (rendement = 74 %).

F = 184-186 °C

Exemple 5

3-(4-méthoxyphényle)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant

l'acétonitrile comme milieu solvant, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 170 °C

Exemple 6

- 5 5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-nitrophényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre orangée (rendement = 70 %).

F = 210-212 °C

- 10 Exemple 7

3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, et en utilisant comme solvant l'acétonitrile, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 71 %).

F = 202-204 °C

Exemple 8

3-éthyl-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1 mais en utilisant l'isothiocyanate d'éthyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 64 %).

F = 102 °C

Exemple 9

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-(2-propènyle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

25 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant l'isothiocyanate d'allyle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide beige (rendement = 58 %).

F = 77 °C

Exemple 10

5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-phénylalanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 83 %).

5
F = 132 °C

Exemple 11

5-méthyl-1-phényl-3-[4-(phénylthio)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 10, mais en utilisant comme 10 produit de départ l'isothiocyanate obtenu selon la préparation II, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 42 %).

F = 136-138 °C

Exemple 12

1-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

15 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produits de départ la N-(4-méthoxyphényl)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 92 %).

F = 208-210 °C

20 Exemple 13

1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation III, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 15 %).

25 F = 145 °C

Exemple 14

1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation IV, on obtient le produit attendu 30 sous forme d'une poudre blanche (rendement = 53 %).

F = 106-108 °C

Exemple 15

1-[4-(4-hydroxyphénoxy)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 14, mais en utilisant
5 l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle à la place de l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 15 %).

F = 196-198 °C

Exemple 16

5-méthyl-3-phényl-1-[4-(phénylthio)phényl]-2-thioxo-4-imidazolidinone

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation V, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux légers jaunes (rendement = 47 %).

F = 84 °C

Exemple 17

15 1-(4-phénoxyphényl)-3-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 2,71 g (10 mmole) de l'ester éthylique de la N-[4-(phénoxy)phényl]glycine dans 30 ml de xylène et on ajoute 1,2 g (12 mmole) d'isothiocyanate d'allyle et 10 ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé sous agitation pendant 2 h à 110 °C puis concentré sous pression réduite. Le 20 résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant par du dichlorométhane. La fraction pure est cristallisée dans l'éther éthylique, filtrée et séchée. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaunes (rendement = 33 %).

F = 158-160 °C

25 Exemple 18

5-éthyl-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation VI, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 43 %).

30 F = 158-159 °C

Exemple 19

3-(4-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare un mélange de 1,29 g (5 mmole) de l'acide obtenu selon la préparation I dans 40 ml d'acétonitrile. On ajoute 1,14 ml (8,4 mmole) de triéthylamine (on obtient une solution), puis on ajoute 1,15 g (7,5 mmole) d'isothiocyanate de 4-fluorophényle. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation pendant 15 h à température ambiante puis le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (9/1 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre (rendement = 16 %).

F = 150 °C

Exemple 20

3-(3-fluorophényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-fluorophényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 65 %).

F = 116 °C

Exemple 21

3-(3,4-diméthoxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3,4-diméthoxyphényle dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide blanc (rendement = 74 %).

F = 156 °C

Exemple 22

25 3-(3,4-méthylènedioxyphényl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, au départ d'isothiocyanate de 3,4-méthylènedioxyphényle, dans le dichlorométhane, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 73 %).

30 F = 185 °C

Exemple 23

3-(cyclopentyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

- En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de cyclopentyle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 35 %).
- 5 F = 99 °C

Exemple 24

3-(2-méthoxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

- En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-méthoxyéthyle, dans l'éthanol, on obtient le composé attendu sous forme d'un produit gommeux orange (rendement = 76 %).

RMN ^1H (300 MHz, CHCl_3) : 7,4 (m, 2H) ; 7,33 (m, 2H) ; 7,19 (m, 1H) ; 7,08 (m, 4H) ; 4,42 (q, 1H) ; 4,13 (t, 2H) ; 3,72 (t, 2H) ; 3,39 (s, 3H) ; 1,42 (d, 3H).

Exemple 25

- 15 3-(2-hydroxyéthyl)-5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone
- On prépare une solution de 1,5g (4,21 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 24 dans 75 ml de dichlorométhane. Le mélange est refroidi à -70°C et on ajoute 16,8 ml (16,8 mmole) d'une solution normale de tribromure de bore dans le dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à -70°C pendant 15 mn puis à 0°C pendant 2 h, et ensuite versé sur 500 ml d'eau. Le mélange obtenu est extrait par 500 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/diéthyléther (80/20 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 29 %).

20 F = 120 °C

Exemple 26 a

5-méthyl-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

- 30 En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 2-(4-morpholinyl)éthyle, on obtient le produit attendu sous forme de mousse blanche (rendement = 58 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,47 (m, 4H) ; 7,14 (m, 5H) ; 4,90 (q, 1H) ; 3,90 (t, 2H) ; 3,5 (m, 4H) ; 2,54 (m, 6H) ; 1,25 (d, 3H).

Exemple 26 b

- 5-méthyl-3-[2-(4-morpholinyl)éthyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On prépare une solution de 0,27g (0,656 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 26a dans 20 ml d'éther diéthylique et 2 ml d'éthanol et on ajoute 0,7ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Il se forme un précipité blanc. On ajoute 25 ml d'éther éthylique, puis on isole le précipité par filtration. Le solide est lavé sur le filtre avec 2 fois 5 ml d'éther éthylique puis séché. On obtient ainsi 0,27g du produit attendu sous forme de fins cristaux blancs (rendement = 94 %).

F = 246 °C

Exemple 27 a

- 15 5-méthyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-(4-morpholinyl)propyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile jaune pâle (rendement = 61 %).

- 20 RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 7,45 (m, 4H) ; 7,08 (m, 5H) ; 4,86 (q, 1H) ; 3,82 (t, 2H) ; 3,68 (m, 4H) ; 2,33 (m, 6H) ; 1,82 (m, 2H) ; 1,26 (d, 3H).

Exemple 27 b

5-méthyl-3-[3-(4-morpholinyl)propyl]-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

- 25 En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 27a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 84 %).

F = 140 °C

Exemple 28 a

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-(pyridinyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 3-pyridinyle, on obtient le produit attendu sous 5 forme de mousse blanche (rendement = 68 %).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : 8,63 (m, 2H) ; 7,88 (m, 1H) ; 7,50 (2m, 5H) ; 7,17 (2m, 5H) ; 5,07 (q, 1H) ; 1,39 (d, 3H).

Exemple 28 b

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-(pyridinyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone,
10 chlorhydrate

En opérant de façon analogue à l'exemple 26b, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon l'exemple 28a, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 96 %).

F = 140 °C

15 Exemple 29

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényle)-3-(phénylméthyl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de benzyle, on obtient le produit attendu sous forme d'une huile qui cristallise ensuite (rendement = 57 %).

20 F = 62 °C

Exemple 30

5,5-diméthyl-3-(4-méthoxyphényle)-1-(4-phénoxyphényle)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation VII et l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs 25 (rendement = 32 %).

F = 144 °C

Exemple 31

1-(4-phénoxyphényle)-3-phényle-2-thioxo-4-imidazolidinone

30 En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ l'ester éthylique de la N-(4-phénoxyphényle)glycine, et

l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 84 %).

F = 213 °C

Exemple 32

- 5 5-méthoxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,4 g (1,1 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 31 dans 60 ml de tétrachlorure de carbone et on ajoute 0,22 g (1,22 mmole) de N-bromosuccinimide. On agite ensuite le milieu réactionnel pendant 1 h à reflux du solvant. Après refroidissement à température ambiante, on 10 ajoute 50 ml de méthanol, on agite le mélange pendant 15 min, puis on concentre sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide de dichlorométhane. Le produit obtenu est cristallisé dans l'éther éthylique, filtré et séché. On obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange clair (rendement = 87 %).

- 15 F = 164 °C

Exemple 33

- 5-fluoro-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

On prépare une solution de 0,5 g (1,33 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 47, dans 10 ml de dichlorométhane et on ajoute 0,53 ml de 20 (diéthylamino)trifluorure de soufre. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min, puis concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant à l'aide d'un mélange dichlorométhane/cyclohexane (6/4 ; v/v). On obtient le produit attendu sous forme de cristaux beiges (rendement = 63 %).

- 25 F = 126 °C

Exemple 34

- 3,5-diphényl-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide α -[(4-phénoxyphényl)amino]benzèneacétique et 30 l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 20 %).

F = 100 °C

Exemple 35

1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-5-phénylethyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation IX et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide fin blanc (rendement = 30 %).

F = 130 °C

Exemple 36

10 1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-hydroxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme produits de départ le composé obtenu selon la préparation X et l'isothiocyanate de 4-hydroxyphényle dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 30 %).

F = 148 °C

Exemple 37

1-[4-(4-fluorophénoxy)phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

20 En opérant de façon analogue à l'exemple 36, mais en utilisant comme produit de départ l'isothiocyanate de 4-méthoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 40 %).

F = 194 °C

Exemple 38

25 1-[4-(3-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 1, mais en utilisant comme produit de départ l'acide obtenu selon la préparation XI, on obtient le produit attendu sous forme d'un solide floconneux blanc (rendement = 70 %).

F = 156 °C

Exemple 39

1-[4-(2-chlorophénoxy)phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ le composé obtenu selon la préparation XII et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre blanche (rendement = 5 25 %).

F = 108 °C

Exemple 40a

1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, en utilisant comme produits de départ l'ester obtenu selon la préparation XIII et l'isothiocyanate de phényle, dans le toluène, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 33 %).

F = 135 °C

15 Exemple 40b

1-[4-[3-(diméthylamino)phénoxy]phényl]-5-méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On dissout 0,32 g (0,76 mmole) du composé obtenu selon l'exemple 40 a dans 5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éthanol, à 0 °C. La 20 solution obtenue est ensuite versée lentement sur 30 ml d'éther éthylique refroidi à 0°C. Le précipité formé est séparé par filtration puis séché sous vide. On obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanche (rendement = 91 %).

F = 142 °C

Exemple 41

25 1-[4-[4-[2-(diéthylamino)-1-oxoéthoxy]phénoxy]phényl]-3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone, chlorhydrate

On prépare un mélange de 1 g (2,38 mmoles) du composé obtenu selon l'exemple 15, 0,24 g de triéthylamine et 0,23 g de chloroformate d'éthyle dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité pendant 30 min à température 30 ambiante, puis on ajoute 0,28 g de N,N-diéthylglycine. Après 24 h sous agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est versé sur 50 ml d'eau. La phase organique est séparée et la phase aqueuse est extraite par 40 ml de dichlorométhane.

Les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous pression réduite. Le résidu semi-solide est repris dans 25 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute 2,5 ml d'une solution normale de chlorure d'hydrogène dans l'éther éthylique. Le précipité obtenu est séparé par filtration, rincé 5 à l'aide de 4 ml d'éther éthylique et séché sous vide. On obtient ainsi le produit attendu sous forme de cristaux jaune pâle (rendement = 96 %).

F = 120 °C

Exemple 42

5-méthyl-1-(4-phénoxyphényl)méthyl-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

10 En opérant de façon analogue à l'exemple 40a, mais en utilisant comme produit de départ l'ester obtenu selon la préparation XIV, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 86 %).

F = 122 °C

Exemple 43

15 5-méthyl-1-(2-phénoxy-5-pyridinyl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produits de départ l'acide obtenu selon la préparation XV et l'isothiocyanate de phényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 25 %).

F = 156 °C

20 Exemple 44

5-méthyl-3-(4-phénoxyphényl)-1-phénylméthyl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme produit de départ la N-(phénylméthyl)alanine et l'isothiocyanate de 4-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme d'une poudre blanc cassé 25 (rendement = 50 %).

F = 138 °C

Exemple 45

5-méthyl-3-(3-phénoxyphényl)-1-(2-propényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 17, mais en utilisant comme 30 produits de départ l'ester éthylique de la N-(2-propényl)alanine et l'isothiocyanate de 3-phénoxyphényle, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux blancs (rendement = 77 %).

F = 88 °C

Exemple 46

3-(4-nitrophényl)-1-(4-phénoxyphényl)-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 19, mais en utilisant comme
5 produit de départ la N-(4-phénoxyphényl)glycine et l'isothiocyanate de 4-nitrophényle, on obtient le produit attendu sous forme de poudre beige (rendement = 40 %).

F = 204 °C

Exemple 47

10 5-hydroxy-1-(4-phénoxyphényl)-3-phényl-2-thioxo-4-imidazolidinone

En opérant de façon analogue à l'exemple 32, mais en traitant le dérivé bromé par de l'eau en remplacement du méthanol, on obtient le produit attendu sous forme de cristaux orange pâle (rendement = 61 %).

F = 160 °C

15

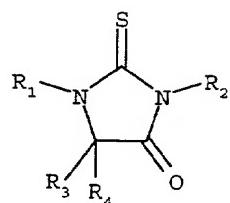
Les structures chimiques des composés décrits précédemment sont résumées dans le tableau I ci-après.

Le tableau I regroupe les exemples 1 à 47 décrits précédemment.

Le tableau II regroupe d'autres exemples de composés 48 à 137, obtenus
20 selon des méthodes de préparation analogues à celles utilisées pour l'obtention des exemples 1 à 48. Les lettres A et E indiquant la méthode de préparation correspondent respectivement aux procédés des exemples 1 (à partir d'un acide) et 18 (à partir d'un ester).

25

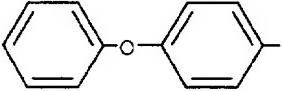
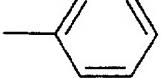
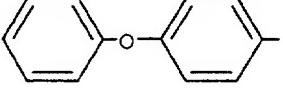
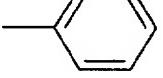
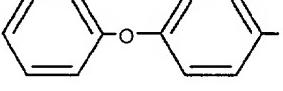
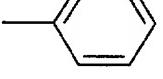
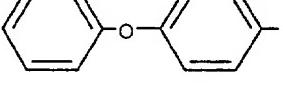
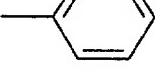
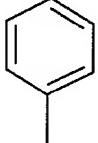
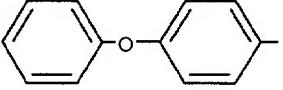
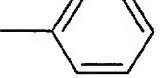
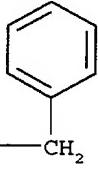
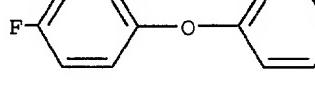
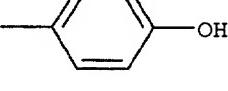
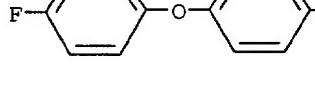
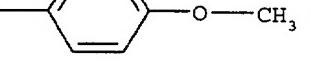
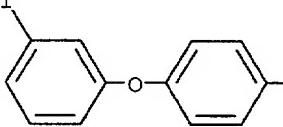
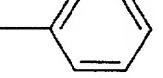
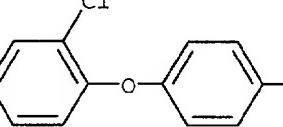
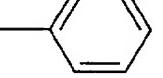
TABLEAU I



EX	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1			CH ₃	H
2			(S) CH ₃	H
3			(R) CH ₃	H
4			CH ₃	H
5			CH ₃	H
6			CH ₃	H
7			CH ₃	H
8			CH ₃	H
9			CH ₃	H

10			CH ₃	H
11			CH ₃	H
12			CH ₃	H
13			CH ₃	H
14			CH ₃	H
15			CH ₃	H
16			CH ₃	H
17			H	H
18			C ₂ H ₅	H
19			CH ₃	H
20			CH ₃	H

21			CH ₃	H
22			CH ₃	H
23			CH ₃	H
24			CH ₃	H
25			CH ₃	H
26b			CH ₃	H
27b			CH ₃	H
28b			CH ₃	H
29			CH ₃	H
30			CH ₃	CH ₃

31			H	H
32			OCH ₃	H
33			F	H
34				H
35				H
36			CH ₃	H
37			CH ₃	H
38			CH ₃	H
39			CH ₃	H

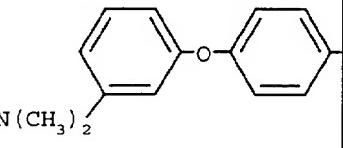
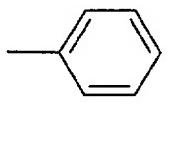
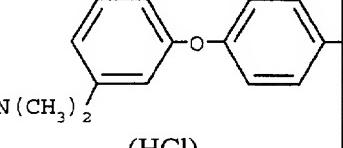
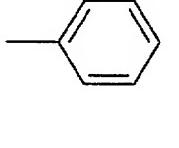
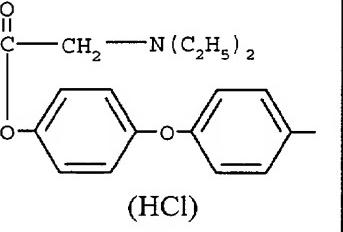
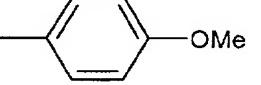
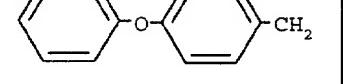
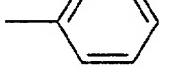
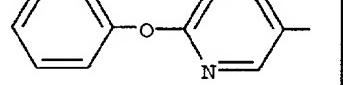
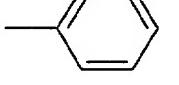
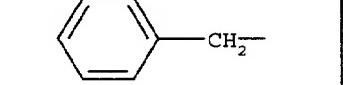
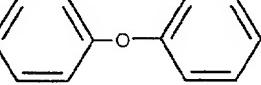
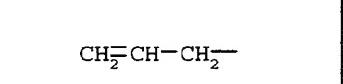
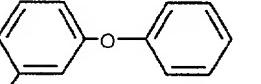
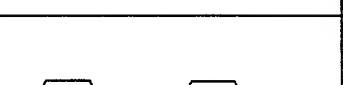
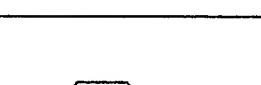
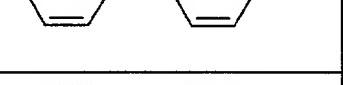
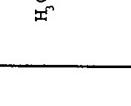
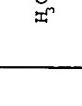
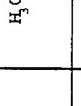
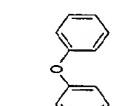
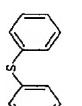
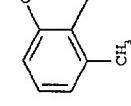
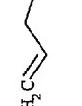
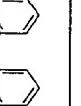
40a			CH ₃	H
40b			CH ₃	H
41			CH ₃	H
42			CH ₃	H
43			CH ₃	H
44			CH ₃	H
45			CH ₃	H
46			H	H
47			HO	H

TABLEAU II

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
48			H		168	poudre blanche	62	E
49					195	poudre blanche	30	E
50			H		204	poudre blanc-cassé	40	A
51			H		130	poudre blanche	51	E
52					113	poudre blanc-cassé	12	A
53			H	H	148	poudre blanc-cassé	46	E
54					238	poudre blanche	27	A
55					78	cristaux blancs	83	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
56			H		157	poudre blanche	75	A
57			H		100	poudre jaune clair	77	E
58			H		108	solide jaune pale	28	A
59			H		144	poudre blanche	86	A
60			H		RMN 60	huile incolore	41	A
61			H		174	poudre jaune clair	50	A
62			H	H	128	poudre blanche	67	E
63			H	H	181	poudre blanche	19	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
64			H	H	155	mousse jaune	71	A
65			H ₃ C'	H ₃ C'	193	poudre blanche	50	A
66			H	H ₃ C'	141	poudre blanc-cassé	59	A
67			H	H	192	poudre beige	57	A
68			H	H ₃ C'	120	poudre blanche	49	A
69			H ₃ C'	H ₃ C'	65	solide blanc	62	E
70			H ₃ C'	H ₃ C'	174	paillettes blanches	30	A
71			H ₃ C'	H ₃ C'	168	poudre blanche	71	A
72			H	H	165	poudre rouge-marron	25	E

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
73					154	poudre blanche	82	A
74					100	poudre blanche	85	E
75					150	poudre blanche	47	A
76					212	poudre blanche	86	A
77					77	poudre jaune pale	69	A
78					242	poudre blanche	51	A
79					RMN 79	mousse jaune	96	A
80					RMN 80	mousse blanche	93	A
81					RMN 81	mousse jaune pâle	40	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	T°C	Aspect	rdt	méthode
82	<chem>CC(=O)c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Sc2ccccc2</chem>	<chem>CC(=O)C</chem>	<chem>CC(=O)C</chem>	202	poudre blanche	36	A
83	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)OCC</chem>	H	H	184	cristaux floconneux oranges	60	A
84	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)OCCl</chem>	H	<chem>CC(=O)C</chem>	185	solide blanc cassé	68	A
85	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Oc3ccccc3</chem>	H	H	164	solide blanc cotonneux	64	A
86	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)CC(C)C</chem>	H	H	96	coton blanc	50	A
87	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)Cc2ccccc2</chem>	H	H	194,5	poudre beige	33	A
88	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)CC(C)C</chem>	H	<chem>CC(=O)C</chem>	206	colle blanche	50	A
89	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>CC(C)CC(C)C</chem>	H	H	148	coton beige	50	A
90	<chem>c1ccc(cc1)Oc2ccccc2</chem>	<chem>c1ccc(cc1)OCC</chem>	H	<chem>CC(=O)C</chem>	134	poudre blanche	78	E

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
91			H ₃ C'	H ₃ C'	170	poudre blanche	27	A
92			H	H ₃ C'	132	poudre blanc	50	A
93			H	H	165	poudre beige	38	A
94			H ₃ C'	H ₃ C'	154	poudre blanche	45	A
95			H	H ₃ C'	194	poudre blanche	53	A
96			H ₃ C'	H ₃ C'	184	poudre blanche	43	A
97			H	H ₃ C'	RMN 97	huile	92	E
98			H	H	167	poudre jaune pâle	25	A
99			H	H ₃ C'	RMN 99	huile incolore	53	A
100			H	H ₃ C'	59	poudre beige	40	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
101			H	H ₃ C'	184	poudre blanche	60	A
102			H	H ₃ C'	141	poudre blanche	51	A
103			H	H ₃ C'	148	poudre beige	20	A
104			HO'	H ₃ C'	176	poudre blanche	3	E
105			H	H ₃ C'	RMN 105	huile	35	A
106			H	H ₃ C'	146	cristaux jaune pale	64	A
107			H	H ₃ C'	RMN 107	huile trouble	83	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
108	H ₃ C-O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅	H ₃ C-C'	H ₃ C-C'	128	cristaux blancs	44	A
109	H ₃ C=CH-	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -O-C ₆ H ₅	H	H ₃ C-C'	RMN 109	huile	50	E
110	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H ₃ C-C'	168 (*)	poudre blanche	92	A
111	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄ -N	H	H ₃ C-C'	234 (*)	poudre blanc cassé	88	A
112	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H	H ₃ C-C'	205 (*)	poudre blanche	90	A
113	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅	H	H ₃ C-CH ₂ -CH ₂	240	poudre jaune pale	60	A
114	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅	H	H ₃ C-C'	189	poudre blanche	55	A
115	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅ -Cl	H ₃ C-C'	H ₃ C-C'	188	poudre blanche	55	A
116	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅ -Cl	H	H ₃ C-C'	60	huile qui cristallise	63	E
117	C ₆ H ₅ -O-C ₆ H ₄ -CH ₃	C ₆ H ₅	H	CH ₃ -CH ₂ -CH ₂	RMN 117	huile marron	81	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
118			H	H ₃ C'	243 (*)	poudre blanc-cassé	71	A
119			H	H ₃ C'	195	poudre blanc-cassé	10	A
120			H	H ₃ C'	236	poudre blanche	39	A
121			H	H ₃ C'	50	mousse blanche	63	A
122			H	H ₃ C'	128	poudre beige rosée	100	A
123			H	H ₃ C'	154	solide marron	34	A
124			F	F	118	poudre blanche	6	(**)
125			H	H ₃ C'	192	cristaux blancs	51	A
126			H	H ₃ C'	175	cristaux blancs	72	A

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
127			H	H ₃ C'	76	cristaux blancs	70	A
128			H	H ₃ C'	183	cristaux blancs	66	A
129			H	H ₃ C'	160	cristaux blancs	66	A
130			H	H ₃ C'	165	cristaux blancs	42	A
131			H	H ₃ C'	155	cristaux blancs	63	A
132			H	H ₃ C'	155	cristaux blancs	61	A
133			H	H ₃ C'	143	poudre jaunâtre	74	A
134			H	H ₃ C'	130	solide jaune	80	A
135			H	H ₃ C'	RMN 135	sirop pâteux	8,5	(***)

Ex.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	F°C	aspect	rdt	méthode
136			H		138	cristaux blancs	32	A
137			H		114	cristaux blancs	73	E

(*) chlorhydrate

- (**)Ex 124: Ce composé est préparé au départ de l'exemple 31 , dans le tétrachlorure de carbone, par action du N-fluorobenzènesulfonimide (2 équivalents) et du DAST (diethylaminosulfur trifluoride, 3 équivalents) à reflux du solvant pendant 10 h, puis 5 purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.
- (***)Ex 135 : Ce composé est préparé dans le dichlorométhane par action du thiocarbonyliimidazole sur le 3-aminopropanol en présence de l'acide obtenu selon la préparation I et de triéthylamine, pendant 24 h à température ambiante, puis purification du produit brut par chromatographie sur gel de silice.

10

RMN 60

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,3 (d, 3H) ; 4,37 (m, 2H) ; 4,70 (q, 1H) ; 5,11 (m, 2H) ; 5,81 (m, 1H) ; 6,96 (d, 1H) ; 7,05 (d, 2H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,25 (t, 1H) ; 7,38 (m, 3H) ; 7,53 (d, 1H).

15

RMN 79

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 250 MHz) : 4,80 (s, 2H) ; 4,99 (s, 2H) ; 6,98 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 7H) ; 7,69 (d, 2H).

20 RMN 80

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 250 MHz) : 1,26 (d, 3H) ; 4,99 (s, 2H) ; 5,03 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,42 (m, 7H) ; 7,53 (m, 2H).

RMN 81

25 MN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,37 (d, 6H) ; 5,02 (s, 2H) ; 7,00 (t, 4H) ; 7,15 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,53 (m, 3H).

RMN 97

30 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,33 (d, 3H) ; 4,27 (q, 1H) ; 4,36 (m, 2H) ; 4,78 (d, 1H) ; 5,12 (dd, 2H) ; 5,23 (d, 1H) ; 5,83 (m, 1H) ; 6,99 (m, 4H) ; 7,14 (t, 1H) ; 7,39 (m, 4H).

RMN 99

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,27 (d, 3H) ; 4,39 (d, 2H) ; 5,00 (q, 1H) ; 5,17 (m, 2H) ; 5,83 (m, 1H) ; 7,06 (m, 3H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,28 (m, 2H) ; 7,45 (m, 3H).

5 RMN 105

RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,17 (d, 3H) ; 2,97 (m, 2H) ; 3,98 (t, 2H) ; 4,83 (q, 1H) ; 7,08 (d, 4H) ; 7,31 (m, 6H) ; 7,46 (m, 4H).

RMN 107

10 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 250 MHz) : 1,30 (d, 3H) ; 4,32 (q, 1H) ; 4,84 (d, 1H) ; 4,94 (s, 2H) ; 5,21 (d, 1H) ; 6,98 (t, 4H) ; 7,17 (m, 1H) ; 7,32 (m, 9H).

RMN 109

15 RMN ^1H : (DMSO d_6 , 300 MHz) : 1,37 (d, 3H) ; 4,18 (dd, 1H) ; 4,39 (q, 1H) ; 4,59 (dd, 1H) ; 4,90 (s, 2H) ; 5,27(dd, 2H) ; 5,81 (m, 1H); 6,97 (m, 4H); 7,11 (t,1H); 7,36 (m, 4H).

RMN 117

20 RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) : 0,9 (dd, 6H) ; 1,83 (m, 3H) ; 4,66 (q, 1H) ; 7,09 (m, 4H) ; 7,12 (t, 1H) ; 7,38 (m, 6H) ; 7,50 (m, 3H).

RMN 135

25 RMN ^1H : (CDCl_3 , 250 MHz) : 1,43 (d, 3H) ; 1,96 (m, 2H) ; 2,67 (t, 1H) ; 3,63 (q, 2H) ; 4,10 (t, 2H) ; 4,43 (q, 1H) ; 7,07 (m, 4H) ; 7,18 (t, 1H) ; 7,29 (m, 2H) ; 7,38 (m, 2H).

Les composés de formule (I) selon l'invention ont été soumis à des tests pharmacologiques afin d'évaluer leur potentiel à diminuer le taux de glycémie dans le sang.

30

Protocole expérimental

Les études *in vivo* ont été réalisées chez des souris C57BL/KsJ-db/db mâles en provenance du CERJ (Route des Chênes Secs- BP 5 - 53940 Le Genest St Isle – France).

Les animaux sont hébergés dans des cages munies d'un couvercle filtrant et ont libre accès à une nourriture standard irradiée ainsi qu'à de l'eau de boisson filtrée. Tout le matériel utilisé (cages, biberons, pipettes et copeaux) est stérilisé par autoclavage, irradiation ou trempage dans un désinfectant. La température de la pièce 5 est maintenue à 23 ± 2 °C. Le cycle de lumière et d'obscurité est de 12 h.

Pendant la période d'acclimatation, chaque animal est marqué à l'aide d'une puce électronique, dont l'implantation est effectuée sous anesthésie par inhalation d'un mélange CO₂/O₂.

Des groupes de 8 à 10 souris sont constitués et les traitements débutent alors 10 que les animaux sont âgés de 9 à 11 semaines. Les produits sont mis en suspension dans de la gomme arabique à 3% et administrés aux animaux à l'aide d'une canule de gavage, pendant 10 jours à raison de deux administrations par jour, ainsi que le matin du onzième jour. Les produits sont testés à des doses inférieures à 200 mg/kg, généralement 10 mg/kg. Les animaux du groupe contrôle reçoivent le véhicule 15 d'administration uniquement.

Un prélèvement sanguin est effectué avant traitement, puis quatre heures après la dernière administration du produit. Les animaux sont anesthésiés par inhalation d'un mélange CO₂/O₂, le sang est prélevé au niveau du sinus rétro-orbitaire, recueilli dans un tube sec et maintenu au froid. Le sérum est séparé par 20 centrifugation à 2800 g (15 minutes, 4°C) dans l'heure suivant le prélèvement. Les échantillons sont conservés à -20°C jusqu'à l'analyse.

Les taux sériques de glucose et de triglycérides sont déterminés sur analyseur Konélab 30, à l'aide de kits Konélab. Les animaux dont la glycémie avant traitement était inférieure à 3 g/l sont systématiquement exclus de l'étude.

25 Pour chaque groupe, les taux moyens de glucose et de triglycérides après traitement sont calculés et les résultats sont exprimés en pourcentage de variation de ces moyennes par rapport au groupe contrôle, après vérification de l'homogénéité des moyennes avant traitement.

Les expérimentations effectuées sur les composés décrits dans l'invention 30 montrent de façon générale des baisses très sensibles de la glycémie et de la triglycéridémie, avec des valeurs allant jusqu'à -60% pour la glycémie et -60% pour

les triglycérides. . On a observé également que le traitement avec les composés selon l'invention s'accompagnait d'une modification favorable des paramètres lipidiques.

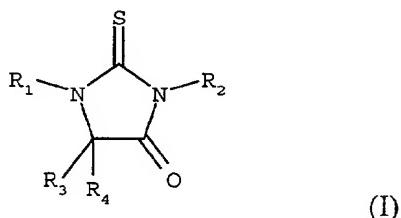
Les composés selon l'invention peuvent être utilisés en tant que principe actif d'un médicament destiné au traitement du diabète chez les mammifères et, plus 5 particulièrement, chez l'homme. Ils peuvent être utilisés pour lutter contre les hypertriglycéridémies et les maladies provoquées par un excès de triglycérides dans le sang, telles que par exemple l'athérosclérose.

D'une façon plus générale, ils peuvent être utiles pour la prévention ou le traitement des maladies associées à une hyperglycémie ou une hypertriglycéridémie 10 telles que par exemple le diabète de type II, l'hypertension, les dyslipidémies, les maladies cardiovasculaires, et l'obésité ; ils sont également utiles pour le traitement des maladies dues à des complications microvasculaires ou macrovasculaires chez le diabétique, notamment au niveau du système rénal ou du système nerveux central, lesdites complications étant généralement associées au syndrome métabolique X. Les 15 composés selon l'invention sont également utiles pour traiter l'ischémie cérébrale ou l'accident vasculaire cérébral.

Des compositions pharmaceutiques incorporant les composés selon l'invention peuvent être formulées notamment par association de ces composés avec des excipients non toxiques habituels selon des procédés bien connus de l'homme du métier, de préférence de façon à obtenir des médicaments administrables par voie orale, par exemple des gélules ou des comprimés. De façon pratique, en cas d'administration du composé par voie orale, la posologie quotidienne chez l'homme sera de préférence comprise entre 5 et 500 mg. Bien que les formulations sous forme de gélules ou de comprimés soient préférées pour des raisons de confort du patient, 20 25 les composés selon l'invention peuvent également être prescrits sous d'autres formes galéniques, par exemple si le patient n'accepte pas ou n'est pas en état d'accepter les formulations orales solides ou si le traitement nécessite une biodisponibilité très rapide du principe actif. On pourra ainsi présenter le médicament sous forme de sirop buvable, ou sous forme injectable, de préférence sous-cutanée ou intramusculaire.

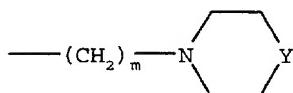
REVENDICATIONS

1. Composé dérivé de la 2-thiohydantoïne, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- 5 a) les composés de formule



dans laquelle

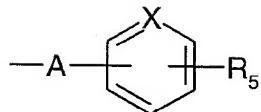
- R₁ et R₂, indépendamment l'un de l'autre représentent
 - un groupe alkyle en C₁-C₅,
 - un groupe alcèneyle en C₃-C₄,
 - un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
 - un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
 - un groupe CH₂-COOCH₃,
 - un groupe N,N-dialkylaminoalkyle,
- 10 - un groupe
- 15 - un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

- un groupe dibenzofuranyle,
 - un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel
- 20 - p représente 0 ou 1, et
- Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃, méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano, morpholinyle ou
- 25 le groupe



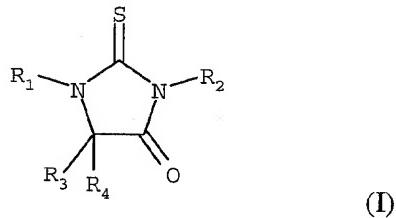
dans lequel

- A représente O ou S,
 - X représente C ou N et,
- 5 - R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-dialkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,
- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un
- 10 groupe benzyle,
- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄,
- avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle, ou
- 15 représente le groupe dibenzofuranyl et

b) les sels d'addition des composés de formule (I) avec un acide non toxique lorsque lesdits composés de formule (I) comprennent une fonction salifiable basique.

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :
- a) les composés de formule :

20



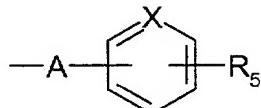
dans laquelle :

- R₁ représente
 - un groupe alcényle en C₃-C₄,
 - un groupe dibenzofuranyl,
 - un groupe (CH₂)_n-Ar dans lequel

n représente 0 ou 1, et

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs des atomes ou groupes d'atomes choisis parmi : les halogènes, les groupes alkyle en C₁-C₄, nitro, alcoxy en C₁-C₃, alcoxyalkyle en C₃-C₄, ou le groupe

5



dans lequel

A représente O ou S,

X représente C ou N et,

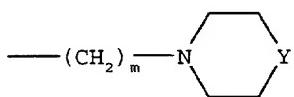
10 R₅ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino, un groupe alcoxy en C₁-C₃, ou un groupe hydroxy libre ou estérifié par un aminoacide,

• R₂ représente

- un groupe alkyle en C₁-C₅,
- un groupe alcènyle en C₃-C₄,
- un groupe hydroxyalkyle en C₂-C₃,
- un groupe alcoxyalkyle en C₃-C₅,
- un groupe CH₂-COOCH₃,
- un groupe N,N-di(C₁-C₃)alkylamino(C₁-C₃)alkyl,

20

- un groupe



dans lequel m représente 2 ou 3, et

Y représente O ou N-CH₃,

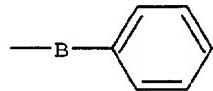
- un groupe (CH₂)_p-Ar, dans lequel

p représente 0 ou 1, et

25

Ar représente un noyau aromatique phényle ou pyridinyle, non substitué ou substitué par un ou plusieurs atomes ou groupes d'atomes choisi(s) parmi les halogènes, les groupes alkyl en C₁-C₄, hydroxy, nitro, alcoxy en C₁-C₃,

méthylènedioxy, ester, trifluorométhyl, trifluorométhoxy, cyano,
morpholinyle ou le groupe



dans lequel

5 B représente O ou S ;

- R₃ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe alkyle en C₁-C₄, un groupe alcoxy en C₁-C₄, un groupe hydroxy, un groupe phényle ou un groupe benzyle,

- R₄ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe alkyle en

10 C₁-C₄,

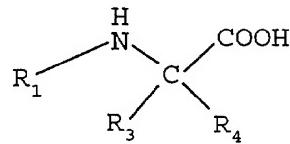
avec la condition que l'un au moins des substituants R₁ et R₂ comprenne dans sa structure 2 noyaux aromatiques choisis parmi les groupes phényle ou pyridinyle ou que R₁ représente le groupe dibenzofuranyle.

15 3. Composé selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'un des radicaux R₁ ou R₂ représente le groupe phénoxyphényle ou phénylthiophényle, les radicaux R₃ et R₄ et l'autre radical R₁ ou R₂ sont tels que définis dans l'une des revendications 1 ou 2.

20 4. Composé de formule (I) selon la revendication 1, caractérisé en ce que R₃ représente un groupe méthyle et R₄ représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

5. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant à :

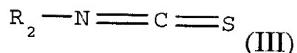
- a) faire réagir un acide de formule



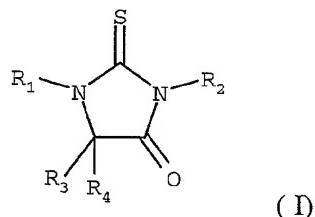
(II)

25

dans laquelle R₁ et R₄ sont tels que définis précédemment dans la revendication 1 et R₃ représente H, alkyle en C₁-C₄, phényle ou benzyle,
avec un isothiocyanate de formule (III),



dans laquelle R_2 représente un groupe tel que défini précédemment dans la revendication 1, dans un solvant, à une température comprise entre 20°C et la 5 température d'ébullition du solvant, en présence d'une base aprotique et pendant 1 à 20 heures, pour obtenir le composé de formule (I)

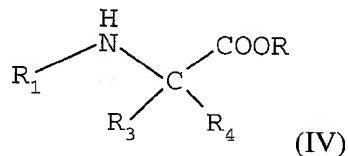


dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R_4 conservent la même signification que dans les produits de départ

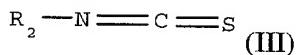
10 b) si nécessaire, lorsque le composé de formule (I) obtenu ci-dessus comporte une fonction salifiable basique, telle que par exemple une amine, faire réagir ledit composé avec un acide minéral ou organique, dans un solvant anhydre, pour obtenir le sel du composé de formule (I).

6. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon l'une 15 quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il consiste à :

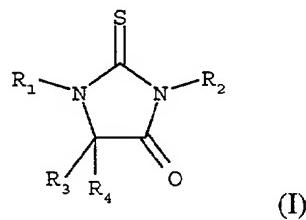
a) faire réagir un ester de formule (IV)



dans laquelle R_1 et R_4 sont tels que définis dans la revendication 1, R_3 représente H, alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, phényle ou benzyle et R représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$, 20 préférentiellement un groupe méthyle, éthyle ou isopropyle, avec un isothiocyanate de formule (III),



la réaction étant conduite dans un solvant, en présence d'un acide faible, à une température comprise entre 80 °C et la température d'ébullition du solvant, pendant 0,5 à 5 heures, pour obtenir le composé de formule (I)



5

dans laquelle

R₁, R₂, R₃ et R₄ conservent la même signification que dans les composés de départ ;

- 10 b) si nécessaire, dans le cas où le composé de formule (I) comprend une fonction salifiable basique, faire réagir ledit composé avec un acide pour obtenir le sel correspondant.

7. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient, en association avec au moins un excipient physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4.

15 8. Composé de formule (I) ou l'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendication 1 ou 2 en tant que substance pharmacologiquement active.

20 9. Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement du diabète et des maladies dues à une hyperglycémie.

10. Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des hypertriglycéridémies et des dyslipidémies.

25 11. Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de l'obésité.

12. Utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels d'addition avec un acide pharmaceutiquement acceptable selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement des accidents vasculaires cérébraux.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement national

FA 626300
FR 0212369

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	SOLIMAN R. ET AL.: "preparation and antidiabetic activity of cyclic sulfonylthiourea derivatives" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, vol. 70, no. 8, 1981, pages 952-956, XP001146887 * le document en entier * ---	1-12	C07D233/86 C07D413/06 C07D413/10 C07D401/06 C07D401/04 C07D405/06 A61K31/416 A61P3/10 A61P3/04 A61P3/06 A61P9/10
A	BOZDAG O. ET AL.: "synthesis and hypoglycemic activity of some new flavone derivatives" ARZNEIMITTEL FORSCHUNG, vol. 50, no. 7, juillet 2002 (2002-07), pages 626-630, XP001146886 * le document en entier * ---	1-12	
A	US 4 743 611 A (MALAMAS MICHAEL S ET AL) 10 mai 1988 (1988-05-10) * revendication 1 * ---	1-12	
D,A	WO 97 19932 A (AMERICAN HOME PROD) 5 juin 1997 (1997-06-05) * revendication 1 * ---	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
D,A	EP 0 721 944 B (SUNTORY LTD) 17 janvier 2001 (2001-01-17) * page 7, ligne 3 - ligne 4; revendications 1,4 * ---	1-12	C07D A61K A61P
A	WO 01 16122 A (MAXIA PHARMACEUTICALS INC) 8 mars 2001 (2001-03-08) * page 43 - page 45; revendications 1,31-33 * ---	1-12	
A	EP 0 002 259 A (WELLCOME FOUND) 13 juin 1979 (1979-06-13) * page 11, ligne 7 - ligne 12; revendication 1 * ---	1-12	
3	Date d'achèvement de la recherche 16 avril 2003	Examinateur Schuemacher, A	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0212369 FA 626300**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **16-04-2003**.

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française.

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4743611	A	10-05-1988	EP 0251784 A2 JP 5000390 B JP 63022565 A	07-01-1988 05-01-1993 30-01-1988
WO 9719932	A	05-06-1997	US 5554607 A AU 1127697 A CA 2238762 A1 EP 0876355 A1 JP 2000501100 T WO 9719932 A1 ZA 9609973 A US 5821372 A TW 418195 B US 5783707 A TW 467903 B	10-09-1996 19-06-1997 05-06-1997 11-11-1998 02-02-2000 05-06-1997 27-05-1998 13-10-1998 11-01-2001 21-07-1998 11-12-2001
EP 0721944	B	17-07-1996	AT 198743 T AU 3086095 A DE 69519921 D1 DE 69519921 T2 EP 0721944 A1 US 5691335 A ES 2155134 T3 WO 9604248 A1	15-02-2001 04-03-1996 22-02-2001 13-06-2001 17-07-1996 25-11-1997 01-05-2001 15-02-1996
WO 0116122	A	08-03-2001	AU 6949900 A AU 7349100 A CN 1384825 T EP 1214304 A1 EP 1214305 A1 HU 0203367 A2 JP 2003508391 T NO 20020960 A WO 0116122 A1 WO 0116123 A1 US 6515003 B1	26-03-2001 26-03-2001 11-12-2002 19-06-2002 19-06-2002 28-01-2003 04-03-2003 22-04-2002 08-03-2001 08-03-2001 04-02-2003
EP 0002259	A	13-06-1979	AU 531493 B2 AU 4208778 A DE 2862445 D1 DK 543178 A EP 0002259 A2 JP 54092962 A ZA 7806739 A	25-08-1983 07-06-1979 08-11-1984 02-06-1979 13-06-1979 23-07-1979 30-07-1980